

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU (11)

2141833 ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК⁶ **A61K35/56**

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: по данным на 08.09.2014 - действует
Пошлина: учтена за 18 год с 17.07.2014 по 16.07.2015

(21), (22) Заявка: **97113260/14, 16.07.1997**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.07.1997

(45) Опубликовано: **27.11.1999**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1993, т.2, с.231-233. 2. Бакуридзе А.Д. и др. Иммуномодуляторы растительного происхождения (обзор). - Химико-фармацевтический журнал, 1993, т.27, N 8, с.43-47. 3. Гончаренко О.Г. и др. Лечебно-профилактическое питание из кукумарии. - Вопросы питания, 1994, N 4, с.38-39.**

Адрес для переписки:
**690022, г.Владивосток, п-т 100-летия
Владивостока, д.159, Тихоокеанский институт
биоорганической химии ДВО РАН**

(71) Заявитель(и):
**Тихоокеанский институт биоорганической
химии Дальневосточного отделения РАН**

(72) Автор(ы):
**Ковалевская А.М.,
Стоник В.А.**

(73) Патентообладатель(и):
**Тихоокеанский институт биоорганической
химии Дальневосточного отделения РАН**

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области радиационной биологии и медицины. Предложено применять тритерпеновые гликозиды (кукумариозиды) из дальневосточной голотурии *Siscimaria japonica* для лечения лучевой болезни. Вещества увеличивают выживаемость облученных животных, повышает сопротивляемость организма к последствиям воздействия ионизирующего излучения. 1 табл.

Изобретение относится к области радиационной биологии и экспериментальной медицины, а именно к препаратам, введение которых после облучения повышает сопротивляемость организма к последствиям воздействия ионизирующего излучения.

Известны биопрепараты, обладающие терапевтическим эффектом при введении животным после облучения летальными дозами, например, сывороточный глобулин /1/, экстракты корня женьшеня /2/. К основным недостаткам этих биопрепаратов как лечебных средств относятся отсутствие стандартных лекарственных форм, ограниченность сырьевой базы для их получения из природных объектов, дороговизна и невозможность синтеза при неустановленном химическом строении.

Наиболее близким по химическому строению и достигаемому эффекту к предлагаемому является средство, применяющееся для снятия лучевых поражений, относящееся к гликозидам: о-(β-оксиэтил)-рутозид, производное флавоноида, содержащееся в листьях растения *Ruta graveolens* /3/. В дозах 60-80 мг на мышь (3-4 г/кг веса) ежедневно при добавке в воду для питья он увеличивает выживаемость животных на 25% по сравнению с контролем после облучения животных дозой 7 гр. Недостатком этого известного средства является высокая доза препарата, которую приходится вводить многократно для достижения лечебного действия, что свидетельствует о недостаточной его эффективности.

Задача изобретения - повышение эффективности лечения лучевой болезни за счет применения биологически активных соединений, полученных из доступного сырья, и расширение ассортимента средств для лечения лучевой болезни.

Поставленная задача решена применением тритерпеновых гликозидов - кукумариозидов из дальневосточной промысловой голотурии *Cucumaria Japonica*, в качестве средства для лечения лучевой болезни.

Состав суммы тритерпеновых гликозидов известен и описан в ряде работ /4, 5/. Описано применение данного комплекса в качестве средства для изучения состояния иммунной системы на экспериментальных моделях /6/, а также известно применение кукумариозида для профилактики и лечения алеутской болезни норок /7/.

Применение суммы тритерпеновых гликозидов из дальневосточной голотурии *Cucumaria japonica* в качестве средства для лечения лучевой болезни обнаружено авторами впервые. Новая функция суммы тритерпеновых гликозидов не вытекает с очевидностью из ее известного свойства и состава.

В качестве средства для лечения лучевой болезни заявляется также применение индивидуального гликозида - кукумариозида А₂-2 (КМ-2), выделенного из суммы тритерпеновых гликозидов. Структура этого гликозида известна и описана /8/.

Лечебное действие суммы гликозидов исследовано в интервале доз 3,0 - 2000,0 нг/кг, индивидуального гликозида А₂-2 - в дозах 0,02 - 17,0 нг/кг. Терапевтический эффект проявляется при дозах облучения до 8 Гр. Действие препарата оценивается по выживаемости мышей на 30-е сутки после облучения.

Кукумариозид А₂-2 в дозе 3,0 - 9,0 нг/кг живого веса, введенный в физиологическом растворе внутривенно однократно сразу после облучения дозами 6 - 8 Гр, обладает терапевтическим эффектом, обеспечивая увеличение выживаемости животных в течение 30 дней на 20-50% по сравнению с контрольной группой, которой вводился только физиологический раствор.

Сумма тритерпеновых гликозидов в аналогичных дозах также обеспечивает выживаемость до 70 - 90% мышей, облученных дозой 6 Гр, и 20 - 30%, облученных дозой 8 Гр, что составило увеличение выживаемости на 20 - 30% по сравнению с контролем.

Тритерпеновые гликозиды из дальневосточной голотурии обладают отчетливо выраженным терапевтическим эффектом. Для проявления лечебного действия достаточно однократной инъекции препарата, при этом терапевтические дозы на три порядка ниже средней токсической - 21 мг/кг, вызывающей гибель в течение 3-х дней 50% мышей при внутривенном введении. Тритерпеновые гликозиды менее эффективны при введении мышам за 30 минут до облучения.

Преимущество заявляемого объекта по сравнению с аналогичными решениями заключается в высокой активности препарата, в результате чего требуются чрезвычайно низкие дозы для получения сопоставимого защитного эффекта. Расход препарата в предлагаемом изобретении в 10⁶ раз ниже, чем в известных решениях и на три порядка ниже токсической дозы.

Отсутствие токсичности дает возможность широкого использования препарата, в том числе совместно с другими лекарственными средствами. Доступность сырья и простота получения из отходов пищевой промышленности предлагаемого препарата обеспечивают получение достаточного количества тритерпеновых гликозидов для применения их в качестве средства для лечения лучевой болезни.

Пример. Из мышей (преимущественно самцов линии СВА) одинакового веса (17-21 г) формируют группы по 20 шт, в каждой группе 10 животных были контрольными и 10 опытными. Опытных и контрольных мышей облучают одновременно γ-излучением ⁶⁰Со на установке РХ-γ-30 с мощностью дозы 9,3 сГр/с.

После облучения их разделяют на партии по 10 шт и сразу же внутривенно в стерильных условиях вводят: контрольным - 1 мл физиологического раствора, опытным - испытуемое вещество, растворенное в 1 мл физиологического раствора, после чего животные находились под наблюдением в одинаковых условиях содержания не менее 30-ти суток. Кроме контроля с физиологическим раствором берут еще две группы контрольных животных: необлученных и облученных, но не получавших никакого лечения. Дозы излучения подбирают таким образом, чтобы обеспечить 100%-ную гибель животных в

последней группе. Результаты определений представлены в таблице.

Из данных таблицы видно, что сумма тритерпеновых гликозидов обладает достаточным защитным эффектом. Это создает определенные преимущества, т.к. исключается необходимость выделения индивидуального гликозида кукумариозида А₂-2, в связи с чем увеличивается доступность препарата и снижается его стоимость.

Источники информации

1. Авторское свидетельство N 1136350, БИ N 29, 1985.
2. J.Rad. Res., 2b, 04, 436-442, 1985.
3. Strahlentherapie, 145, 731-734, 1973.
4. Химия природных соединений, 2, 242-248, 1993.
5. Химия природных соединений, 3, 369-374, 1993.
6. Авторское свидетельство N 1066602, БИ N 2, 1984.
7. Патент РФ N 2036654, БИ N 16, 1995.
8. Химия природных соединений, 6, 799-800, 1984.

Формула изобретения

Применение тритерпеновых гликозидов - кукумариозидов из дальневосточной голотурии *Cucumaria japonica* в качестве средства для лечения лучевой болезни.

РИСУНКИ

[Рисунок 1](#)